

Aus der Kinderklinik der Universität
München im Dr. von Hauner'schen Kinderspital
Direktor: Professor Dr. K. Betke

SCREENING-STUDIE ZUR ANWENDUNG EINES
NEUEN SUCHTESTS FÜR HARNWEGINFEKTIONEN
IM FRÜHEN KINDESALTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Ludwig Maximilian-Universität zu München

Vorgelegt von
Alfons Schedler
aus
Oberammergau

Jahr
1973

1974
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0058

Aus der Kinderklinik der Universität
München im Dr. von Hauner'schen Kinderspital
Direktor: Professor Dr. K. Betke

SCREENING-STUDIE ZUR ANWENDUNG EINES
NEUEN SUCHTESTS FÜR HARNWEGINFEKTIONEN
IM FRÜHEN KINDESALTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Ludwig Maximilian-Universität zu München

Vorgelegt von
Alfons Schedler
aus
Oberammergau

Jahr
1973



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. Marget

Koreferent: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9.4.1974

Meinen lieben Eltern
und Geschwistern gewidmet.

EINLEITUNG

Die Probleme der Pyelonephritis (PN) im Erwachsenenalter, speziell der chronischen Pyelonephritis (CPN), stellen die Medizin vor immer schwierigere therapeutische und organisatorische Schwierigkeiten. Im Sektionsgut findet man bei etwa 5%, und mehr, der Gesamtbevölkerung Zeichen einer abgelaufenen PN. (44, 23).

Immer mehr wurde darauf hingewiesen, daß viele dieser erwachsenen Patienten die erste Infektion bereits während ihrer Kindheit durchmachen. (30, 34, 38). 2,5 - 5 % der in Kinderkliniken aufgenommenen Kranken leiden unter Harnwegsinfektionen (HWI), wobei die Diagnose nur selten vor der Einweisung gestellt wird. Dabei ist besonders zu beachten, daß die PN im Säuglingsalter ebenso häufig vorkommt, wie im gesamten übrigen Kindesalter (23). Etwa 80% der Kinder machen ihre erste Infektion bereits im ersten Lebensjahr, ja wahrscheinlich sogar während der ersten Lebensmonate, durch (35, 66). Obwohl gerade die Säuglingspyelonephritis eine sehr ernste Prognose hat (35), wurde ihr anfangs wenig Interesse beigegeben. 1961 wurde ihre Häufigkeit in Schweden mit 1% angegeben (35). Daß nur 17% der Kinder mit PN prämortal erfaßt wurden (15), beweist den großen Unsicherheitsfaktor bei der Diagnose.

Diese diagnostischen Schwierigkeiten ergeben sich im Säuglingsalter hauptsächlich aus dem uncharakteristischen und unspezifischen Verlauf der Erkrankung. Oft fehlen zeitweise sogar jegliche Symptome. Dadurch werden viele Kinder erst im chronischen Stadium erfaßt, obwohl die erste Infektion bereits im Neugeborenen-Alter auftrat (35).

Die obstruktiven Harnwegsinfektionen sind etwa in einem Verhältnis von 1 : 10 am gesamten PN-Krankengut beteiligt (42). Die baldmöglichste Beseitigung der Ursache bietet die einzige Heilungschance.

Aufgrund der unter Umständen ernsten Prognose der PN, den unbefriedigenden Behandlungsmöglichkeiten mit deletären Verläufen (über 50% der PN sind an der Bildung einer Schrumpfniere beteiligt (23), und dem häufigen Ursprung im frühen Kindesalter, wird von der Pädiatrie immer nachdrücklicher eine möglichst frühzeitige Erfassung der HWI gefordert

und auch andere Fachdisziplinen schenken neuerdings dieser Notwendigkeit zunehmend Beachtung (2).

Der augenblicklich noch im Vordergrund stehenden Urindiagnostik (40) haften dabei grundsätzlich Mängel an, die auch bei perfekter diagnostischer Technik, insbesondere beim Säugling, einen zu großen Unsicherheitsfaktor beinhalten.

Um überhaupt eine Aussage machen zu können, muß der Urin einer quantitativen Keimzahlbestimmung unterzogen werden. Das ist momentan nur in wenigen Laboratorien möglich. Der Urin muß außerdem innerhalb kürzester Zeit nach der Gewinnung untersucht werden, um eine Erregervermehrung zu vermeiden. Bei Raumtemperatur ist er schon nach 1 Stunde unbrauchbar, aber auch bei Aufbewahrung im Kühlschrank bei 4°C darf ein Zeitraum von 18 - 20h nicht überschritten werden (18). Daraus ergeben sich unüberbrückbare Schwierigkeiten gerade für breitangelegte Screeningmethoden außerhalb größerer Zentren.

Durch das "URICULT"-Verfahren, das sich wegen seiner Einfachheit zum Screening anbietet, werden diese Schwierigkeiten umgangen, indem man den Urin sofort auf das Nährmedium aufbringt. Verschiedene Autoren wiesen auf die Gleichwertigkeit gegenüber der konservativen Methode hin. Die Unempfindlichkeit gegenüber äußeren Einflüssen, und damit die Möglichkeit einer Verschickung, wird besonders betont (9). Andererseits wird teilweise kritisiert, "URICULT" stelle eine zu große Vereinfachung, und damit eine größere Ungenauigkeit des Kulturverfahrens dar, mit gehäuftem Nachweis von Mischkulturen (44).

Es sind aber nicht nur diese organisatorischen Schwierigkeiten, die eine Diagnose der PN aus dem Urin so unsicher machen. Besonders bei der CPN findet man oft überhaupt keine oder keine signifikante Bakteriurie (43, 49, 58). Auf der anderen Seite stehen Patienten mit einer asymptomatischen Bakteriurie ohne Nierenparenchymbeteiligung.

GRUNDLAGEN

Einen Ausweg aus diesem Dilemma könnte nur eine Methode bringen, die direkte Reaktionen des Nierenparenchyms auf dem Mikroorganismus anzeigt.

Bereits 1898 berichtete Pfaundler (32, 54, 66) über den Nachweis von Antikörpern bei Harnwegsinfektionen von *Escherichia coli* (*E. coli*), mit Hilfe direkter Bakterienagglutination. Andere Autoren bezweifeln jedoch die Anwendungsmöglichkeit dieser Technik (66). Erst die Arbeitsgruppe um Neter brachte größere Klarheit, indem sie die direkte Bakterienagglutination durch die viel sensiblere indirekte Hämagglutinationsreaktion ersetzte (32, 49, 50). Dadurch erhielt man bis zu 20fach höhere Titer (50). Besonders schwedische und amerikanische Forscher studierten darauf systematisch Antikörperreaktionen gegen *E. coli* in Bezug auf ihre diagnostische Auswertbarkeit (6, 28, 29, 32, 66). Man benutzte die homologen Erreger aus dem Urin, bei fehlender Bakteriurie aus dem Stuhl, als Antigen (AG). Da dieses Verfahren für ein Routineprogramm mit zu großem Aufwand verknüpft war, ging man auf heterologe *E. coli*-Stämme über, wodurch die Antigenbereitung stark vereinfacht wurde (5).

Schon länger ist bekannt, daß bei akuten Schüben von PN spezifische Antikörper gegen O-Antigene von *E. coli* gebildet werden (67). Eine Antikörperantwort findet man nur bei Parenchymbeteiligung, was zur Differentialdiagnose gegenüber Zystitis verwendet werden kann (49, 7, 3).

Im Alter zwischen 2 und 3 Monaten kann man normalerweise keine Antikörpertiter (AKT) nachweisen oder nur minimale Werte (42). (Abb. 1)

Vorliegende Untersuchung stellt die erste Pilotstudie für einen neuartigen Suchtest mit Hilfe der AKT-Reaktion dar. Es soll in ihr nachgeprüft werden, ob bei einer vorhandenen HWI im Frühstadium ein AKT-Anstieg gegen *E. coli* nachzuweisen ist. Zur Diskussion standen hier die vorläufigen Möglichkeiten eines derartigen Suchtests.

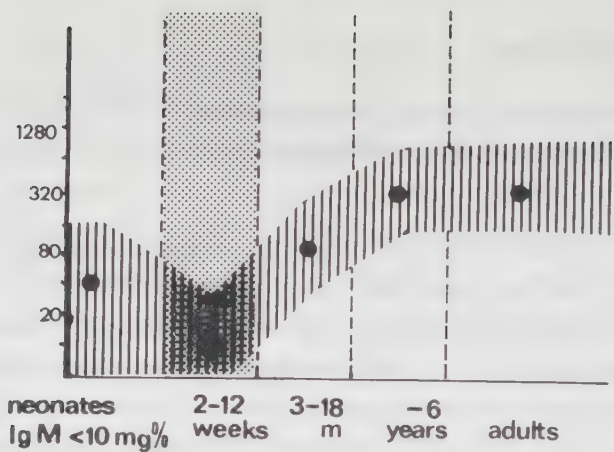


Abb. 1: Verhalten der IgM-Antikörper
in Abhängigkeit vom Alter +)

+) Siehe dazu die Literatur des Autors anlässlich
des Pädiatriekongresses 1971 in Wien (42)

Ambulanz für nierenkranke Kinder
(PN-Ambulanz)
in der Universitäts-Kinderklinik
8 München 15, Lindwurmstr.4
(Abteilung Prof. Dr.W.Marget)

München, im Mai 1971

Liebe Eltern,

wir möchten Sie mit einer bei uns neu entwickelten Untersuchungsmöglichkeit bekannt machen. Es handelt sich um einen Test zur Entdeckung von Harnwegsentzündungen. Etwa eines von 25 Neugeborenen macht eine Harnwegsentzündung durch. Bei einem Teil dieser Kinder ist ein fortschreitender Verlauf dieser Erkrankung zu befürchten, mit allen Gefahren eines chronischen Nierenleidens, wie Nierenversagen, Nierensiechtum oder zu hoher Blutdruck. Vor allem sind auch Nierenbeckenentzündungen bei den schwangeren Frauen gehäuft anzutreffen, die schon in ihrer Kindheit an einer Nierenentzündung erkrankt waren.

Bei Neugeborenen und Säuglingen ist die Krankheit in vielen Fällen nicht zu erkennen, weil zunächst Krankheitserscheinungen (z.B. Fieber und schlechtes Gedeihen) fehlen können. Eine Fehlbildung der Harnwege, die oft operiert werden kann, trägt nicht selten dazu bei, daß das Leiden chronisch wird.

Wir haben die Möglichkeit, mit einer einfachen Untersuchung diese Harnwegsentzündungen zu erkennen, einer Behandlung zuzuführen und den Verlauf zu kontrollieren.

Der Nachweis mit dieser Methode ist allerdings nur zwischen der 8. und 12. Lebenswoche nach der Geburt möglich (Über medizinische Einzelheiten geben wir Ihrem Hausarzt jederzeit gerne Auskunft).

Wir weisen nochmals ausdrücklich darauf hin, daß wir a l l e Eltern mit ihren Kindern zu dieser Untersuchung einladen.

Sollten Sie daran interessiert sein, kommen Sie, bitte, wenn Ihr Kind 2 bis 3 Monate alt ist, und zwar am Montag, um 15 Uhr in unsere Spezialsprechstunde. Sollte sich bei der Untersuchung ein krankhafter Befund ergeben, so erhalten Sie von uns so bald wie möglich eine schriftliche Mitteilung, damit weitere Schritte zur Erkennung und Behandlung der Krankheit von Ihrem Hausarzt oder von uns unternommen werden können.

Mit freundlichen Grüßen

gez. Prof. Dr. W.Marget

METHODE:

Es wurden 128 Säuglinge aus mehreren Münchener Frauenkliniken untersucht, deren Mütter durch ein Informationsblatt aufgefordert wurden (siehe Abb.), insgesamt 64 Knaben und 64 Mädchen. Das Alter der Säuglinge lag zwischen 54 und 103 Tagen, bei folgender Verteilung:

ALTER (Tage)	Zahl	%
50-60	5	3,9
60-70	32	25,0
70-80	35	27,4
80-90	35	27,4
90-100	19	14,8
100-	2	1,5
TOTAL	128	100,0

Tab. 1: Altersverteilung der untersuchten Kinder

Die Normaltiter gegen das E.coli-Antigen in diesem Alterabschnitt sind aus Abb. 1 ersichtlich. Eine kurze Anamnese von Kind und Mutter (speziell während der Schwangerschaft) ging der Untersuchung voraus. Ziel der Methode war von Anfang an eine möglichst einfache und problemlose Gewinnung des zu untersuchenden Materials.

Blut zur AKT-Bestimmung wurde von der Fingerbeere entnommen und direkt mit einem genormten Filterpapierblättchen bis zu dessen Sättigung aufgefangen. Das Fassungsvermögen dieser Blättchen beträgt 0,05 ml Blut. In einem Plastikbeutel verpackt kamen sie direkt ins Laboratorium und wurden dort anderntags verarbeitet. Wie eigene Untersuchungen gezeigt haben, könnte das Blut in dieser Form drei Tage ohne Titerverlust gelagert werden.

Nachdem mit 1 ml NaCl die Blutflüssigkeit aus dem Blättchen eluiert wurde, läßt sich ein AKT bis zur Stufe von 1 : 30 herabverfolgen. Auf

diese Weise geht also knapp eine Titerstufe verloren. Dem Nachweis hoher und höchster Titerstufen waren methodisch selbstverständlich keine Grenzen gesetzt.

Die erhaltene Lösung wurde mit der von Neter beschriebenen indirekten Hämagglutinationsmethode untersucht, unter Verwendung eines polyvalenten Mischantigens nach Andersen (5). Dieses Antigen enthält die 8 bei HWI am häufigsten vorkommende E.coli-Stämme. Folgende Stämme sind im Antigen (AG) enthalten: o1, o2, o4, o6, o7, o8, o18, o75.

Zusätzlich, zur Absicherung der Brauchbarkeit unseres Vorgehens, wurde zugleich mit der AKT-Bestimmung eine bakteriologische Urinuntersuchung durchgeführt. Nach gründlicher Reinigung des äußeren Genitales mit Wasser und Zellstoff wurde Spontanurin in Plastikbeuteln aufgefangen und ein Teil davon sofort in der Fuchs-Rosenthal-Kammer nach Bakterien und Leukozyten untersucht. Spätestens nach einer Stunde (bei 4°C im Kühlschrank) konnte der andere Teil des Urins mittels Oberflächenkultur quantitativ untersucht werden. Zwecks Arbeitserleichterung wurden mikroskopisch keimfreie Urine teilweise mit dem URICULT-Verfahren eliminiert und nur bei positivem Ergebnis wie oben behandelt. Von jeder Urinprobe legte man jeweils 2 Oberflächenkulturen an: Die erste Platte mit unverdünntem Urin, die zweite Platte mit einer NaCl-Verdünnung von 1 : 50. Zur Beurteilung richteten wir uns nach den Kriterien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (32, 62, 18). Da aber die Gewinnung von Mittelstrahlurin in dem vorliegenden Krankengut nicht möglich ist, verlagerten sich die zweifelhaften Keimzahlen zu höheren Werten. Mischflora (MF) mit Keimzahlen von 10 000 - 100 000 wurden als nicht "verdächtig" gewertet.

Bis 20 Leukozyten/mm³ im unzentrifugierten Urin gelten als unbedenklich über 50 Leukozyten/mm³ als pathologisch.

ERGEBNISSE

Abb. 2 zeigt die Antikörpertiterverteilung, aufgetragen in Abhängigkeit vom Alter. Man sieht, daß sich alle Kinder in dem erwähnten Zeitabschnitt befinden, während dem der Titer normalerweise seinen Minimalwert erreicht.

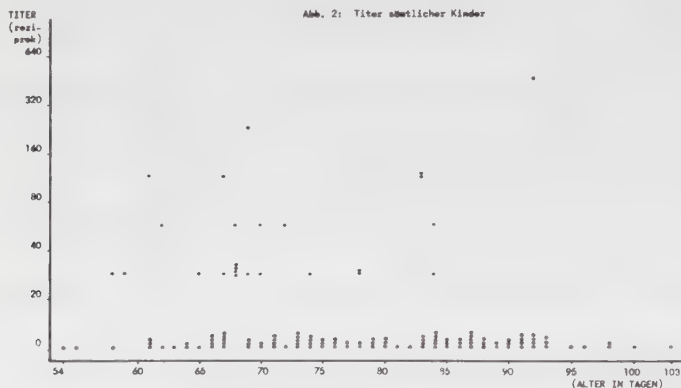


Abb. 2 Titer sämtlicher Kinder

Wie erwartet, ergaben sich bei den meisten Säuglingen negative AKT gegen das E.coli-Mischantigen. Von 128 untersuchten Kindern zeigten 82% (105 Kinder) einen negativen Titer, 10% der Kinder wiesen einen Titer von 1 : 30 und 4% (5 Kinder) einen Titer von 1 : 60 auf. Höhere Titer fanden sich in insgesamt 4%. (Siehe dazu Abb.3).

53,1% (68 Kinder) der 128 Urine waren ohne Befund. Eine Mischflora (MF) fand sich in 38,3% (49 Kinder). Es handelt sich in erster Linie um MF mit Streptokokken, Pseudomonas und Proteus. Reinkulturen zeigten 8,6% (11 Kinder) der Urinproben. (Nicht gleichbedeutend mit signifikanter Bakteriurie). Es besteht also eine Divergenz zwischen unauffälligen Urinen und negativem AKT. Der bei diesen Untersuchungen am häufigsten isolierte Keim war mit Abstand E.coli.

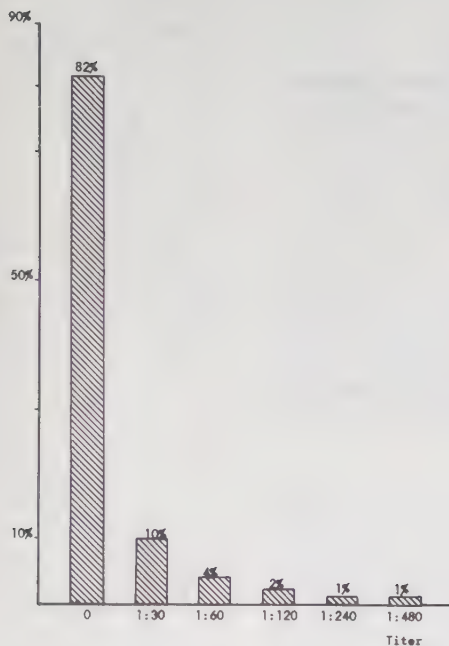


Abb. 3 Titerverteilung in Prozent

TITER-URIN	ZAHL	%	
Titer Ø Urin Ø	59	56,2	A
Titer Ø Urin: minimale Keimzahlen, Reinkultur	6	5,7	B
Titer Ø MF	37	35,3	C
Titer Ø Urin: hohe Keim- zahlen, Reinkultur	3	2,8	
TOTAL	105	100,0	
A + B: Titer Ø Urin unauf- fällig	65	61,9	
A + B + C: Titer Ø + MF=unpatho- logisch	102	97,2	

Tab. 2 Ø=negativ, MF" Mischflora
Vergleich nicht nachweisbarer Titer mit den
entsprechenden Urinen

Zur weiteren Klärung ist eine Aufschlüsselung der Urine im direkten Vergleich mit dem AKT aufschlußreich.

Die Gruppe mit negativen Titern zeigte folgendes Verhalten der gleichzeitig gewonnenen Urine: (Tab. 2)

Es ergibt sich also eine Diskrepanz der nicht mehr erfaßbaren Titer von unter 1 : 30 zu den unauffälligen Urinen von circa 20%. Bezieht man die Mischfloren mit ein, dann kommt man auf eine grobe Übereinstimmung von 97%. Bei allen diesen Kindern ergaben sich auch klinisch keinerlei Anhaltspunkte auf eine Erkrankung irgendeiner Art.

Niedrige Titer (1 : 30, 1 : 60) und entsprechende Urine verhielten sich folgendermaßen zueinander (Tab.3):

TITER-URIN	ZAHL	%	
Titer 1:30, 1:60 Urin Ø	8	44,4	D
Titer 1:30, 1:60 Urin: minimale Keimzahlen, Reinkultur	2	11,2	E
Titer 1:30, 1:60 MF	8	44,4	F
TOTAL	18	100,0	
D + E: Titer 1:30 1:60 Urin unauf- fällig	10	55,6	
D + E + F: Titer 1:30 1:60 +MF=unpatho- logisch	18	100,0	

Tab. 3 Ø=negativ, MF= Mischflora
Vergleich niedriger Titer mit den
entsprechenden Urinen

Die Titer 1 : 30, 1 : 60, stimmen also in ihrem Verhalten gegenüber dem Urin, im fraglichen Zeitraum, qualitativ überein, soweit bei der geringen Zahl von 18 (1 : 30, 1 : 60) ein statistisch relevanter Vergleich möglich ist. Mit entsprechendem Vorbehalt könnte man vielleicht sagen, daß die Zahl der absolut keimfreien Urine in der Titergruppe 1 : 30, 1 : 60 abnimmt.

Faßt man zusammen, dann entsprechen 123 unauffälligen Titern 120 nicht pathologische Urine. Die 3 Kinder mit positiver Urinkultur und negativem Titer hatten folgende Befunde: (Tab.4)

KIND	TITER	URIN		
		KEIME		LEUKO
I ♀	-	Streptokokken	100 000	20
II	-	E.coli	64 000	-
♂	-	MF, E.coli	64 000	-
III	-	E.coli	100 000	-
♂	1:120	E.coli	100 000	-

Tab. 4 LEUKO = Leukozyten MF = Mischflora
Kinder mit pathologischem Urinbefund,
aber unauffälligem Titer

Kind III wurde als pathologisch betrachtet und in der Spezialambulanz für PN weiterkontrolliert. Bei einer Kontrolle 3 Monate später fand man einen Titer von 1 : 2560. Es handelte sich um E.coli o4. Im Röntgenbild ergab sich kein Anhalt für eine Nierenbeteiligung. IvP und MCU waren unauffällig. Ein Reflux wurde nicht beobachtet. Der Antikörpertiterverlauf stellt sich folgendermaßen dar: (Abb. 4).

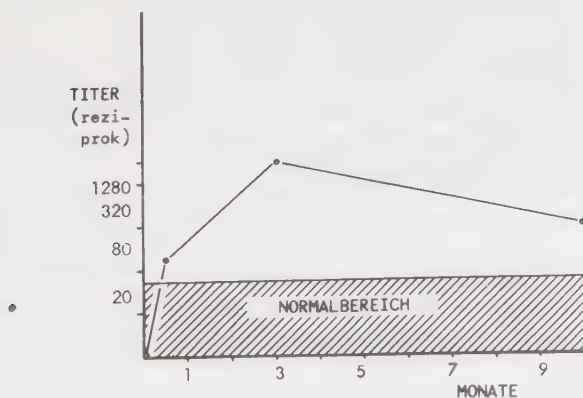


Abb. 4: Titerverlauf bei Kind III

Kind II zeigte keinerlei klinische Symptome und wurde wegen Antikörper- und Urinbefund nicht als pathologisch gewertet.

Kind I erschien nicht mehr zu einer Kontrolluntersuchung, wurde ja allerdings auch durch das benutzte Antigen nicht erfaßt.

Es läßt sich also behaupten, daß unauffälligen Titern auch nicht pathologische E.coli-Zahlen im Urin entsprechen.

KIND	TITER	URIN		
		KEIME		LEUKO
IV ♀	1:120	E.coli	100 000	170
V ♀	1:120	-	-	-
VI ♂	1:120	MF, E.coli Proteus	1 000 14 000	-
VII ♀	1:240	MF, E.coli Streptokokken Pseudomonas	1 000 4 000 18 000	20
	1:480	MF, Streptokokken Pseudomonas	4 000 3 000	-
VIII ♀	1:480	MF, gram ⁺ Kokken Pseudomonas	9 000 3 000	15
	1:480	-	-	-

Tab. 5 MF=Mischflora, Ø=negativ
LEUKO=Leukozyten
Vergleich d.patholog.Titer mit den
entsprechenden Urinen

Bei Kind IV (Tab. 5) konnte sofort die Diagnose einer Pyelonephritis gestellt und die Therapie mit Langzeitüberwachung begonnen werden. Röntgenologisch ergab sich beiderseits ein Reflux 4. Grades mit mäßiger Kelchverplumpung. Keine Ostiumfehlanlage. Im ING beidseits Zeichen einer Pyelonephritis. Titerkontrollen ergaben im Zeitraum von 10 Monaten folgenden Verlauf: (Abb. 5).

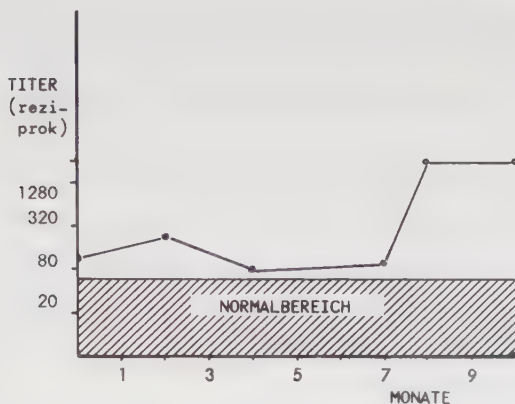


Abb. 5 Titerverlauf bei Kind IV

Ob die Kinder V - VIII, deren Befunde in Urin und AKT divergieren, tatsächlich an einer Pyelonephritis erkrankt sind, kann nicht beurteilt werden, da die Mütter zur weiteren diagnostischen Abklärung, trotz aller Bemühungen, nicht mehr erschienen. Es stellt sich zunächst die Frage, ob der AKT-Anstieg nicht durch einen Infekt anderer Genese bedingt ist. Bei Kind VII und VIII berichteten die Mütter von "Erkältungssymptomen". Es besteht auch die Möglichkeit, daß die aus der Anamnese dieser zwei Kinder bekannten Schwangerschaftskomplikationen zu einer persistierenden intrauterinen Infektion führten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung im Abklingen war. Bei der klinischen Untersuchung konnte kein auffälliger Befund erhoben werden. Bei den Urinen der Kinder VI - VIII handelt es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um Kontaminationen bei der Urin-gewinnung (12, 35, 56).

Erhöhte AKT bei nicht pathologischem Urinbefund ergaben sich demnach in nur 4 Fällen. Das entspricht bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Kinder einer Rate von 3,1% ev. falsch-positiver Titer, die nicht mit einer spezifischen Nierenbehandlung einhergehen.

Im vorliegenden Material fand sich keine Kombination von hohem AKT gegen das E.coli-Mischantigen und pathologischen Keimzahlen anderer Erreger im Urin.

Abb. 6 dient zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen E.coli im Urin und Serum-AKT. Bei den beiden Pyelonephritiskindern (Kind III und IV in Tab. 4 und 5) ist eine eindeutige Korrelation erkennbar. Dasselbe gilt für die Titer unter 1 : 60. Es handelt sich hier vor allem um Mischfloren. Die 6 Urine mit über 50 000 E.coli (Mischflora) ergaben bei Kontrollen ausnahmslos unauffällige Keimzahlen. Daraus leitet sich die wichtige Feststellung ab, daß im vorliegenden Untersuchungsgut keine falsch-negativen AKT gefunden wurden. Bei den 2 Fällen mit pathologischen Titern, aber unauffälligen Urinen handelt es sich um Kind VI und VII (Tab.5), deren Ätiologie ungeklärt blieb.

Den niedrigen Titern von 1 : 30 entsprechen nicht pathologische Keimzahlen im Urin. Irgendwelche Relationen zwischen Titer und Keimzahl werden nicht sichtbar. (Abb. 6).

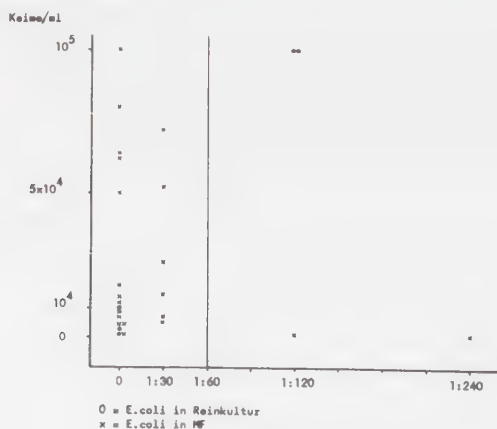


Abb. 6 Titer in Abhängigkeit von E.coli

4 E.coli Keime wurden zur serologischen Typisierung eingeschickt. Der erste stammt von Kind III (Tab. 4). Der gefundene E.coli o4 befindet sich auch im benutzten Antigen. Bei 2 Urinen fanden sich Keime, die in unseren polyvalenten Antigen nicht enthalten sind. (E.coli o128 und o17). Trotzdem wurde ein Antikörpertiter bestimmt.

DISKUSSION

Das Verhalten der indirekten Hämagglutinationstiter ist hinreichend bekannt (4, 5, 6, 7, 32, 49, 50, 66, 67). Mehrere Arbeitsgruppen wiesen auf die gute Empfindlichkeit und Spezifität der Methode hin. Der eigentliche Wert liegt aber nicht in Einzeltiterbestimmungen, sondern vor allem der Beurteilung von Titerverläufen (41).

Untersuchungen ergaben nun einen, für Säuglinge im Alter von 2-3 Monaten, normalerweise negativen Titer gegen *E.coli*, oder zumindest ein Tal des altersabhängigen Normaltiters (siehe Abb.1). Dieses Ansteigen des Normaltiters mit dem Alter ist schon länger bekannt (5, 6, 50, 60), und stellt die zunehmende Auseinandersetzung des Organismus mit den Keimen dar. Der abfallende Schenkel der Kurve im 1. Trimenon macht die abfallenden, von der Mutter übertragenen Antikörper sichtbar.

Die 82% negativen Titer in unserer Untersuchung bestätigen diese Beobachtung. Darauf aufbauend besteht nun die Möglichkeit, Kinder dieser Altersgruppe, mit erhöhtem Titer, auf einfache Weise zu erfassen. Die beiden Säuglinge mit PN konnten so eindeutig diagnostiziert werden.

Es stellt sich jetzt vor allem die Frage, ab welchem Titer, und ob mit einer Titerbestimmung allein, die Diagnose einer PN gestellt werden kann. Ein Titer bis zu 1 : 64 kann nach allgemeiner Auffassung als unauffällig beurteilt werden (4, 5, 6, 7, 32, 37, 66). Dies gilt nach Beobachtungen unserer Münchner Arbeitsgruppe aber nur für einen begrenzten Altersabschnitt. Die eigenen Ergebnisse liegen in völliger Übereinstimmung damit. Es ergab sich eine gute Koinzidenz von niedrigen Titern (1 : 30, 1 : 60), unauffälligen Urinkeimzahlen und klinischem Befund. Eine perinatal erworbene akute PN wäre möglicherweise nicht mehr zu erfassen, da bekannt ist, daß hier der AKT innerhalb 6-8 Wochen wieder auf den Normalwert abfällt (32).

Nach den vorliegenden Ergebnissen müssen Titer ab 1 : 120 in dieser Altersgruppe als pathologisch angesehen werden. Daß sich dieser Wert bei Vorliegen größerer Patientenzahlen nach oben verschiebt, ist möglich. Es kann aber an dieser Stelle schon mit Sicherheit behauptet werden, daß ein Titer von 1 : 120 zumindest auffällig ist und einer genauen Abklärung bedarf.

Der Wert des benutzten polyvalenten Antigens gegenüber der Verwendung des homologen Keims aus Urin oder Stuhl liegt in der enormen Arbeitsersparnis. Erst dadurch wurden routinemäßige Untersuchungen überhaupt möglich. Gegenüber dem homologen Stamm erhält man nahezu die gleichen Titer (Tab. 6).

SERUM								
E.coli type	01	02	04	06	07	08	018	075
01	<u>1:12800</u>	1:100	1:50	1:100	1:100	1:200	1:50	1:400
02	1:100	<u>1:12800</u>	1:50	1:200	1:400	1:200	1:100	1:200
04	1:50	1:50	<u>1:6400</u>	1:100	1:100	negativ	1:50	1:50
06	1:50	1:50	1:50	<u>1:800</u>	1:200	negativ	1:100	negativ
07	1:50	1:50	1:50	1:100	<u>1:1600</u>	negativ	1:50	1:50
08	1:200	1:100	negativ	1:100	1:50	<u>1:12800</u>	negativ	1:50
018	1:50	negativ	1:400	1:200	negativ	negativ	<u>1:1600</u>	1:200
075	1:200	1:50	1:50	1:50	1:50	negativ	negativ	<u>1:6400</u>

Tab. 6: Testung des polyvalenten Antigens gegen homologen Erreger

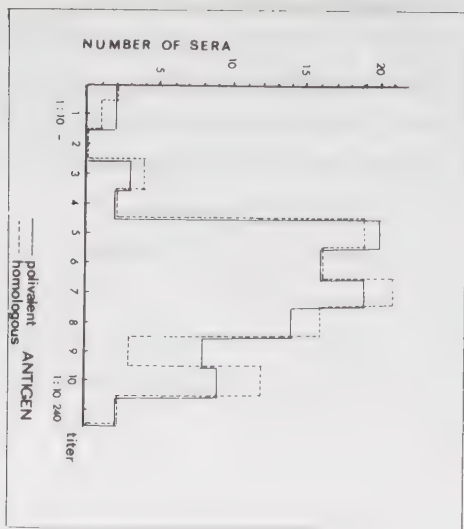


Abb. 7: Vergleich der Titerhöhen von polyvalentem und homologem Antigen +)

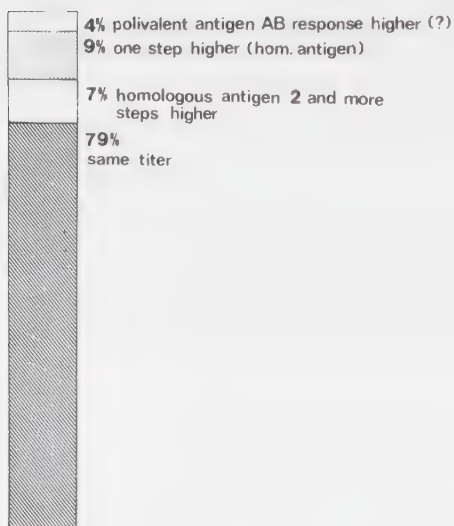


Abb. 8: Prozentuale Verteilung der Titerhöhen von homologem und polyvalentem Antigen bei 99 Sera +)

24 +) siehe dazu die Literatur des Autors anlässlich des Pädiatrie-Kongresses 1971 in Wien (42)

Wie viele Stämme dieses Antigen enthalten soll, um optimal zu sein, steht derzeit in der Diskussion. Die häufigsten Stämme sind diejenigen mit niedriger Ordnungszahl (*E. coli* o1, o2, o4, o7, 18) (6). Die Häufigkeitsangaben der verschiedenen Autoren schwanken aber sehr, von 91% bis 50% und weniger (55, 67). Dementsprechend werden verschiedene Antigen-Pools angestrebt (60, 67). Ein polyvalentes Antigen mit 60 bzw. 140 Stämmen (67) befindet sich zur Zeit im Versuchsstadium. Dabei hat sich inzwischen erstaunlicherweise herausgestellt, daß dieses Mischantigen praktisch nicht mehr erfasst als das hier verwendete AG mit 8 Stämmen (61).

Das von uns verwendete Antigen enthält nach dem Vorschlag von Andersen die 8 häufigsten *E. colistämme* (5). Es handelt sich um *E. coli* o1, o2, o4, o6, o7, o8, o18, o75.

Wichtig für das weitere Verständnis ist nun aber die Feststellung, daß zwischen einer Erstinfektion und Rezidiven unterschieden werden muß. Es findet sich nämlich bei Erstinfektionen in 95-100% das Vorliegen von *E. coli* - Bakterien (65). Dabei bestimmt man in erster Linie die "gewöhnlichen" o-Serotypen, während bei Rezidiven andere, weniger häufige Serotypen ermittelt werden. Da es sich bei unserem Untersuchungsmaterial fast ausschließlich um Fälle der ersten Gruppe handelt, erfassen wir mit dem benutzten Antigen nahezu die komplette Skala der möglichen homologen *E. coli*-Stämme.

Dieses bis zu 100% Vorliegen von Colibakterien bei Erstinfektionen, würde überhaupt erst die alleinige Benutzung eines *E. coli*-Antigens rechtfertigen. Welche Typen die Erstinfektion verursachen, kann von den eigenen Ergebnissen aus nicht beurteilt werden, da eine Typisierung nur bei einem der beiden PN-Säuglinge vorgenommen wurde.

Das von Kunin (14, 33, 63) beschriebene sogenannte "Common antigen" (*E. coli* o14) scheint in diesem Zusammenhang nicht brauchbar, da die registrierbaren Titerverschiebungen zu klein sind (4, 5, 6).

Die Vorteile der serologischen Nachweismethoden gegenüber der Urindiagnostik sind mannigfaltig: Das Vorkommen von asymptomatischen Bakteriurien ist im Säuglingsalter besonders häufig (35). Die Gefahr, daß Kinder ohne tatsächliche PN therapiert werden, ist groß. Der wiederholt durchgeführte AKT erlaubt bei diesen Fällen eine Eliminierung von Infektionen ohne Nierenparenchyimbeteiligung. Es wurden nur wenige Ausnahmen beschrieben, wo eine "Zystitis" mit einem AKT-Anstieg einherging (37, 49).

Die Gewinnung nicht kontaminierten Urins ist mit großen Umständen verbunden (12, 15, 35). Die eigenen Urinbefunde ergaben in 38,3% Mischflora, die als Kontamination gelten können. Auf die in der Literatur beschriebenen Reinigungsprozeduren (12, 26, 27, 35, 52, 56) wurde verzichtet, weil dabei trotzdem zu viele Unsicherheitsfaktoren bestehen bleiben. Dies sollen einige Zahlen verdeutlichen. Es handelt sich um Kinder mit klinischen PN-Zeichen (58).

294 Kinder(1-24 Mon.) mit klinischen PN-Zeichen:

nur Bakteriurie	:	23,8 %
nur Pyurie	:	14,3 %
Bakt. + Pyurie	:	11,9 %
weder noch	:	50,0 %

PN ohne Bakteriurie kann aus dem Urin nicht diagnostiziert werden. Diese Befunde überwiegen gerade bei CPN, wodurch diese Kinder oft viele Jahre unerkant bleiben. Etwa ein Drittel aller Rückfälle werden so klinisch beispielsweise nicht ermittelt (20). Gerade solche Kinder können mit Hilfe des AKT erfaßt werden, der auch länger zurückliegende Infek-

tionen noch erfaßt (5). Mit diesen grundlegenden Mängeln sind alle screening-Tests behaftet, bei denen versucht wird, den Urin als Grundlage zur Diagnose heranzuziehen. Es würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen, ginge man auf alle die unzählig beschriebenen Versuche ein (10, 26). Dies gilt auch für das bereits erwähnte "URICULT"-Verfahren, das durch zahlreiche Autoren bis ins Detail ausgearbeitet ist (8, 9, 10, 11, 25, 27, 46, 51, 64). Trotz gegensätzlicher Literaturangaben ergaben sich im Vergleich zur Oberflächenkultur hier im allgemeinen größere Keimzahlen. Vor allem ist genaues Ablesen wegen Überwucherung verschiedener Keime oft unmöglich.

Der Glucoseverbrauchstest ("URIGLOX") versucht eine Bakteriurie indirekt über die Verstoffwechselung der Glucose nachzuweisen. Es wurde verschiedentlich darauf hingewiesen, wie anfällig, und speziell für Säuglinge unbrauchbar, diese Methode ist (9, 25, 46, 51). Der Urin muß nämlich zunächst 6-8 Stunden in der Blase verweilen und nach Entnahme sofort untersucht werden. Außerdem hat man bei positiven Ausfall dann noch keinen quantitativen Erregernachweis. Angesichts dieser Nachteile scheinen auch Kombinationen mit anderen Methoden, z.B. dem Griess-Nitrit-Test (53), wenig sinnvoll.

Die eigenen Keimzahlbestimmungen zeigen deutlich, daß bei Säuglingen Schwierigkeiten in der quantitativen Keimzählung auftreten. Es ergab sich, daß Mischflora mit Keimzahlen bis 100 000/ml ausschließlich Kontaminationen waren. Die Beurteilungskriterien für Erwachsene bei Gewinnung von Mittelstrahlurin sind also nicht anwendbar (17).

Der AKT liefert also von vornherein schon saubere und klarere Ergebnisse, wenn man bedenkt, daß wir 82% negative AKT, aber nur 53% "sterile" Urine gefunden haben. Nur bei 2% der untersuchten Säuglinge ergaben sich hohe Titer (1 : 240, 1 : 480), deren Zusammenhang mit einer PN zweifelhaft ist.

Die Erfassung von akuten PN durch den hier benutzten Antikörperrnachweis ist zwar möglich, aber doch unwahrscheinlich, wenn man sich den zeitlichen Verlauf vergegenwärtigt. Für den Nachweis intrauterin erworbener akuter PN, soweit es eine derartige Erkrankung überhaupt gibt, sind die Säuglinge in unserer Altersgruppe bereits zu alt. Sehr früh post partum erworbene Infektionen sind ebenfalls schon soweit abgeklungen, daß keine eindeutigen Ergebnisse mehr bestimmt werden. Nur eine kurz vor dem Untersuchungstermin erworbene akute Infektion wird also erfaßt.

Da Persistenz des Erregers auch Persistenz des AKT bedingt, werden also CPN mit Sicherheit erfaßt (49). Welcher pathogenetische Mechanismus dem zugrunde liegt, kann noch nicht endgültig beantwortet werden. Es wurde bezweifelt, ob die Bakterien oder ihre Restprodukte daran beteiligt sind. Sie sind wahrscheinlich sogar ein Schutzfaktor von Reinfektion mit dem gleichen Stamm (57, 67). Derzeit wird in der Diskussion um die Pathogenese der Säuglings-PN die hämatogene Infektion in den Vordergrund gestellt (35, 36, 67). Wenn dem tatsächlich so ist, dann dürfte eine Frühdiagnose durch AKT-Bestimmung aus dem Serum viel sicherer sein, als die Erregersuche im Urin.

Die mit der indirekten Hämagglutination nachgewiesenen Antikörper gehören den Immunglobulinen M, G und A an (24, 59, 67), wobei IgM die größte Bedeutung zukommt. In der Zukunft könnte es von Interesse sein, eine genaue Differenzierung vorzunehmen, da festgestellt wurde, daß IgG bei CPN gegenüber IgM in den Vordergrund treten (67).

In lebhafter Diskussion steht die Frage, ob Säuglinge im Alter von 2-3 Monaten tatsächlich eine Antikörperantwort zeigen. Stimmt also unsere Voraussetzung, daß die untersuchten Kinder selbst AKT produzieren? Auf der einen Seite wird eine eigene Antikörper-Produktion des Neugeborenen und jungen Säuglings (6, 7, 24, 31, 66) geleugnet.

Dabei wird besonders auf die Inhibition der IgM-bildung durch vorhandene IgG-Antikörper hingewiesen. In anderen Fällen auch auf eine Blockierung der Antikörperinduzierenden O-Antigene durch K-Antigen (7), Andere Autoren (1, 13, 16) haben Antikörper auch in dieser Altersgruppe nachgewiesen, wenn die Kinder kongenitale Infektionen durchmachten. Es wurde kritisiert, daß die humorale Antikörper-Produktion nicht schnell und sensibel genug reagiert, im Vergleich zu dem Nachweis immunkompetenter Lymphozyten (13, 24). Muß also die zelluläre Abwehr nicht in die diagnostischen Maßnahmen mit einbezogen werden, um das vollständige Spektrum der PN zu erfassen?

Die eigenen Ergebnisse zeigten bei den beiden Kindern mit PN eine Antikörperproduktion, obwohl die Anfangstitern nicht sehr imponierend waren. Der Kritik, ob man mit derart niedrigen Titern überhaupt arbeiten kann, ist nur durch größeres Material als dem vorliegendem zu begegnen. Nach dem oben Gesagtem ist es durchaus möglich, daß sich unter den 82% negativen AKT ein kleiner Prozentsatz findet, der keine Antikörper-Produktion aufwies. (Die gleichzeitig negative Urinkultur schließt diese Annahme nicht aus.) Man sollte vielleicht daraus den Schluß ziehen, daß die Bildung von Antikörpern bei Säuglingen prinzipiell möglich ist, durch bestimmte Bedingungen aber unterdrückt werden kann.

Der serologischen Typisierung von E.coli kommt eine zentrale Bedeutung zu. Es kann dadurch unterschieden werden, ob der im Urin ermittelte Keim tatsächlich auch im Zusammenhang mit der momentanen Infektion steht. Bei dem einen Kind mit PN war dies der Fall. Bei 2 Kindern wurden allerdings Stämme isoliert (o128, o17), die nicht im Spektrum des benutzten Antigens lagen, aber eindeutig durch übergreifende Antigen-Anteile voll erfaßt wurden.

Bei strengen Maßstäben für die Keimzahl, kann die Spontanuriningewinnung mittels Plastikbeutel bei Säuglingen einer Kritik nicht standhalten. Es sollen damit nochmals die bekannten Nachteile dieses Verfahrens im Ver-

gleich zur suprabubischen Blasenpunktion (SPB), im Hinblick auf ein Screeningprogramm, hervorgehoben werden (11, 18, 22, 41, 43, 44, 45, 48, 47, 56). Sie liefert wesentlich klarere Ergebnisse, die Gefahr der Urinkontamination scheidet praktisch aus. Wie groß dieses Problem ist, zeigen die häufigen Mischfloren der Urine im vorliegendem Material, die teilweise erst durch Kontrollen eliminiert werden konnten. Um die diagnostische Relevanz des hier studierten AKT-Suchtests noch eindeutiger zu klären, scheint es deshalb notwendig, zumindest eine begrenzte Anzahl von Säuglingen durch Vergleich von SPB und SKT zu studieren. Hierüber liegen gerade in dieser Altersgruppe aber bisher keine Ergebnisse vor.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die Vorteile des benutzten polyvalenten Antigens als Suchtest stellen sich folgendermaßen dar:

- 1) Die Methode ist einfach und auch im großen Rahmen technisch durchführbar;
- 2) Es finden sich keine falsch-negativen Befunde. Eine Kombination von negativem Titer und pathologischem Urin ergab sich bei 128 untersuchten Kindern nicht. Nur ein Kind zeigte mehr als 100 000 Keime eines anderen Bakteriums.
- 3) Die Zahl der falsch-positiven Befunde ist klein. Die 4 Kinder eingeschlossen, deren Ätiologie nicht vollständig geklärt werden konnte, ergeben sich, bezogen auf die Gesamtzahl der untersuchten Kinder, maximal 3%.
- 4) Durch die Möglichkeit postalischer Verschickung in Zentral-laboratorien ist eine Anwendung vor allem auch außerhalb größerer Zentren möglich.

Abschließend muß aber betont werden, daß ein erhöhter AKT allein zunächst ganz allgemein nur eine Infektion mit *E.coli* bedeutet, also auch andere, nicht renale Infektionen anzeigt, z.B. eine Colienteritis. Erst eine spezifische Nierendiagnostik, mit, wenn notwendig, mehreren Kontrollen schafft Klarheit, ob die immunologische Reaktion tatsächlich vom Nierenparenchym ausgeht.

ZUSAMMENFASSUNG:

Diese Arbeit untersucht als Pilotstudie die Möglichkeiten, durch eine einfache Methode der Serumgewinnung mittels kleiner Papierfilterblättchen, eine PN mit Hilfe der AKT-Bestimmung, schon im frühen Säuglingsalter nachzuweisen.

Bei 128 Säuglingen im Alter von 2-3 Monaten wurde der AKT gegen *E. coli* bestimmt, unter Verwendung eines herterologen, polyvalenten Antigens. (*E. coli* 01, 02, 04, 06, 07, 08, 018, 075). In diesem Lebensabschnitt zeigt der AKT normalerweise negative oder minimale Werte. Nur bei einer bestehenden System-Infektion, wie z.B. der PN, ist der Titer erhöht.

Die Ergebnisse werden mit dem gleichzeitig gewonnenen Spontanurin, unter Berücksichtigung klinischer Befunde, verglichen.

82% der Kinder hatten keinen Titer. Bei 2 Kindern ergab sich mit Hilfe des AKT die Diagnose einer Pyelonephritis. Falsch-negative Ergebnisse fanden sich nicht. In etwa 3% der Fälle muß eine falsch-positive Titerantwort angenommen werden. Darunter können sich *E. coli*-Infekte anderer Genese finden, wie z.B. Colienteritis. Der AK-Nachweis liefert zuverlässigere Ergebnisse, und ist deshalb sicherer als die übliche Urindiagnostik. Dies ist besonders im Säuglingsalter mit erheblichen Mängeln behaftet: Technische Schwierigkeiten der Uringewinnung, häufige Kontamination (MF in 38%), asymptomatische Bakteriurie, Bakteriurie ohne Nierenbeteiligung. Somit erscheint ein Suchtest nach PN auf Basis der AKT-Bestimmung brauchbar. Durch die Möglichkeit postalischer Verschickung in Zentrallaboratorien ist auch eine Anwendung außerhalb größerer Zentren ohne Schwierigkeiten durchführbar.

LITERATURVERZEICHNIS:

- 1) Alford Ch.A., Schaefer J., Blankenship W.J., Straumfjord J.V., Cassady G.: A correlative immunologic, mikrobiologic and clinical approach to the diagnosis of acute and chronic infections in newborn infants. New.J, Eng.Med. 1967, 277, 437-449.
- 2) Osterhage H. R., Straube W.: Urologische Vorsorgeuntersuchung - eine Notwendigkeit. Deutsches Ärzteblatt 1972, 50, 3282-3285.
- 3) Andersen H.J.: Antikörperreaktionen bei verschiedenen Arten von Harnwegsinfektion. Losse/Kienitz, Pyelonephritis, 1967, Forschungsergebniss 1966, Thieme-Verlag Stuttgart, 97-106.
- 4) Andersen H.J.: Studies of Urinarytract-Infections in infancy and childhood: VII. The relation of E. coli antibodies in Phylonephritis as measured by homologous and common (Kunin) antigens. J. Pediat 1966, 68, 542 - 550.
- 5) Andersen H.J.: Studies of Urinarytract-Infections in infancy and childhood: IX. Determination of E. coli antibodies by a Polyvalent Antigen. Acta paediat. Scand. 1967, 56, 637
- 6) Andersen H.J.: Clinical studies of the antibody-response to E. coli O - antigens in infants and children with urinarytract-infections, using a passive hemagglutination technique. Acta paediat. Scand., 1968, Supplement 180.
- 7) Andersen H.J., Hanson L.A., Lincoln K., Orskov I., Orskow F., Winberg J.: Studies of Urinarytract-Infections in infancy and childhood: IV. Relations of the coli-antibodytiter to clinical picture and to serological type of the infacting E. coli in acute, uncomplicated Urinarytract-Infection. Acta Paediat. Scand. 1965, 54, 247 - 259.
- 8) Arneil G.C., Mc Allister T.A., Kap P.: Detection of bacteriuria at romm-temperature. Reprinted from the Lancet, 1970, 1, 119 - 121.
- 9) Arneil G.C., Mc Allister T.A.: Methods of detection of bacteriuria. Protokoll des Paediatric-Kongresses, Wien 1971, 93 - 96.
- 10) Ay R., Hadding U.: Bakteriurie: Quantitative Keimzahlbestimmung, Suchtests. Aktuelle Urologie 2/1970, Thieme-Verlag, Stuttgart, 84 - 91.
- 11) Blumberg A.: Vereinfachte Methode zur Urinkeimzahlbestimmung. Schweiz med. Wschr. 1969, 99, 1086 - 1089.
- 12) Braude H., Forfar J.O., Gould J.C., Mc Loed J.W.: Diagnosis of urinarytract - infections in childhood based on examination of paired non-catheder and catheder specimens of urine. Brit. med J. 1967, 4, 702 - 705.

- 13) Brody J., Oski F.A., Wallach E.E.: Neonatal lymphocyte reactivity as an indicator of intrauterine bacterial contact. *Lancet*, 1968, 1, 1396 - 1398.
- 14) Carilli J., Kumate J., Santos D.: Measurement of the common antigen to enterobacteriae in urinarytractinfection. *Protokoll des Paediatric-Kongresses*, Wien, 1971, 119 - 123.
- 15) Mc Carthy J.M., Pryles CH.Y.: Clean woidet and catheter neonatal urine specimes (bacteriology in the male and famale neonate). *Amer. J. Dis. Child*, 1963, 106, 473 - 478.
- 16) Cooke C.W., Wurzel H., Wallach E.E.: Fetal and maternal autcome in asymptomatic bacilluria of pregnancy (effects in isohemagglutinin titers). *Obstet. and Gynec.*, 1970, 36, 840 -844.
- 17) Cruickshank G., Edmond E.: "Clean catch" urines in the newborn-bacteriology and cell excretion patterns in first week of life. *Brit. med. J.* 1967, 4, 705 - 707.
- 18) Diagnose der Harnwegsinfektion: Protokoll der Arbeitstagung "Probleme der Pyelonephritis" im Rahmen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Stuttgart 1969.
- 19) Dundon S.: Pyelonephritis in the newborn, Protokoll der Arbeitstagung "Probleme der Pyelonephritis" im Rahmen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Stuttgart, 1969.
- 20) Forbes P.A., Drummond K.N., Nogrady M.B.: Initial urinarytract-infections (clinical features). *J. Paediat.* 1969, 75, 187 - 192.
- 21) Gallet J.P.: Les infections urinaires du premier mois de la vie. *La revue de pédiatrie*, 1969, 4, 267 - 271.
- 22) Gantier, Torrado, Moretti: Bladder punctions in infants. *Protokoll des Paediatric-Kongresses*, Wien, 1971, 99 - 100.
- 23) Gerdes U.: Langzeitbeobachtungen bei Säuglingspyelonephritis. *Klin. Wschr.*, 1968, 46, 1293 - 1300.
- 24) Hanson L.A., Winberg J.: Untersuchungen zum Nachweis differenter Serumantikörper gegen das O-Antigen von E. coli bei Kindern mit Pyelonephritis. *Losse/Kienitz, Pyelonephritis 1967, Forschungsergebnisse 1966*, Thieme-Verlag, Stuttgart, 106 - 111.
- 25) Heinonen O.P., Laitinen H., Takkunen H., Jahkola M., Virkola P., Mäkelä P.: Diagnosis of bacteriuria by the dip-slide-method in a population study. *Duodecim*, 1969, 85, 1269.
- 26) Huttunen N.P., Mella E., Mäkelä P.: Simple method for increasing reliability in diagnosis of Urinarytractinfection. Reprinted from *The Lancet*, 1970, 1, 22.
- 27) Huttunen N.P., Renkonen O.V.: Screening schoolgirls for asymptomatic bacteriuria. *Duodecim* 1970, 86, 285 - 290.

- 28) Kazmierczak A., Hanhart P., Paquette F. Veron M.: Correlation entre anticorps et lésions rénales dans les infections urinaires. Extrait de La Semaine des Hôpitaux 1970, 48, 3152 - 3159.
- 29) Kienitz M., Lücke P.: Erregerspezifische Antikörper bei Pyelonephritis. Losse/Kienitz, Pyelonephritis 1967, Forschungsergebnisse 1966, Thieme-Verlag, Stuttgart, 79 - 97.
- 30) Kienitz M.: Prognosen der Pyelonephritis. Bemerkungen zur langfristigen Pyelonephritis im Kindesalter. Losse/Kienitz 1967, Forschungsergebnisse 1966, Thieme-Verlag, Stuttgart, 263 - 267.
- 31) Kienitz M.: Zur Behandlung akuter und chronischer Pyelonephritis des Kindes mit Gentamycin. Sonderdruck: Med. Klin., 1970, 65, 552 - 557.
- 32) Kienitz M.: Der Wert serologischer Untersuchungen für Diagnose und Verlaufsbeurteilungen von Harnwegsinfektionen des Kindes. Dtsch. med. Wschr. 1970, 95, 1155 - 1160.
- 33) Kunin C.M.: Separation, characterization and biological significance of a common antigen in enterobacteriaceae. J. exp. Med., 1963, 118, 565 - 586.
- 34) Kunin C.M.: A ten-year study of bacteriuria in schoolgirls: Final report of bacteriologic, urologic and epidemiologic findings. J. Infect. Dis. 1970, 122, 382 - 393.
- 35) Lincoln K., Winberg J.: Studies of urinarytract-infections in infancy and childhood: II. Quantitative estimation of bacteriuria in unselected neonates with special reference to the occurrence of asymptomatic infections. Acta Pediat. Scand. 1964, 53, 307 - 316.
- 36) Littlewoods J.M., Kite P., Kite B.A.: Incidence of neonatal urinarytract-infections. Arch. Dis. Childh., 1969, 44, 617 - 620.
- 37) Lokalisierung der Harnwegsinfektion: Protokoll der Arbeitstagung "Probleme der Pyelonephritis" im Rahmen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Stuttgart, 1969.
- 38) Losse H., Kienitz M.: Die Pyelonephritis, 1967, Sonderdruck: Langzeitkatamnesen nach Harnwegsentzündung im Säuglings- und Kindesalter, Forschungsergebnisse 1966, Thieme-Verlag, Stuttgart.
- 39) Lubetkin A.M., Sanchez B., Sanchez n.B., Maldonado J.R., Beistegni N., Cuesta C., Caruso C.A., Ficco H.J.: Hemmaglutination of urinary infections. Protokoll des Paediatric-Kongresses, Wien 1971, 137 - 145.

- 40) Lüders D.: Bakteriologische Diagnostik. Losse/Kienitz, Pyelonephritis 1967, Forschungsergebnisse 1966, Thieme-Verlag, Stuttgart, 97 - 112.
- 41) Mantel K., Leuthner G., Marget W.: Antikörpervverläufe mit homologem und polyvalentem Coliantigen. Protokoll der Arbeitstagung "Probleme der Pyelonephritis" im Rahmen der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie, Stuttgart, 1969, 50 - 70.
- 42) Marget W., Leuthner G., Schöber J.G., Adam D., Behlohradsky B.H.: A new handy serologic screening test for detecting Pyelonephritis infants (method and screening studies). Protokoll des Paediatric-Kongresses, Wien 1971, 125 - 129.
- 43) Mantel K., Marget W., Daschner F.: Harnwegsinfektionen ohne Harnbefunde. Mschr. Kinderheilk., 1970, 118, 324 - 327.
- 44) Marget W.: Diagnostik und Behandlung der Pyelonephritis im Kindesalter. Ärztl. Praxis, 1970, 72, 3785 - 3794.
- 45) Marget W., Daschner F., Mantel K., Fendel H.: Die Pyelonephritis, nicht veröffentlicht.
- 46) Midtvedt T.: Pyuria in Practice. Translated from Tidsskrift for Den norske Loe geforing. 1970, 90, 47.
- 47) Mössner G.: Erfahrungen mit der suprapubischen Blasenpunktion. Urologe A, 1970, 9, 21.
- 48) Nelson J., Peter P.C.: Suprapubic bladderpunction of urine in premature and term infants. J. Pediat, 1965, 36, 132 - 134.
- 49) Metber E., Oberkirchner O.R., Rubin M.I., Steinhart J.M., Krzeska I.: Patterns of antibody response of children with infections of the urinary tract. Pediat. Res. 1970, 4, 500 - 509.
- 50) Neter E., Westphal O., Lüderitz O., Gino R.M., Gorzynski E.A.: Demonstration of antibodies against enteropathogenic E. coli in sera of children of various ages. J. Pediat. 1955, 16, 801-807.
- 51) Ødegaard A., Styr F.: Transport of Urine samples for bacteriological examination. Comparison Urine-urine with preservative added. Translated from Tidsskrift for Den norske loe geforening, 1970, 90, 30 - 31.
- 52) Olbing H.: Harnwegsinfektion bei Kindern und Jugendlichen. Thieme-Verlag, Stuttgart, 1971.
- 53) Papanayiotou P., Papanayiotou K., Marketos S.G., Dontas A.S.: Mass detection of bacteriuria by combination of two screening-tests. Postgraduate Medical. J., 1970, 46, 425 - 427.
- 54) Pfandler M.: Eine neue Form der Serumreaktion auf Coli- und Protensbacillose. Cent. Bakt. Parasitenk., 1898, 23, 131.

- 55) Pryles V.Ch., Glagowsky A. : Serological characterization of *E. coli*: Study in acute and recurrent urinarytract-infections in infants and children. *J. Pediat.*, 1965, 36, 219 - 224.
- 56) Pryles V.Ch., Atkin M.D., Morse Th.S., Welch K.J.: Comparative bacteriologic studies of urine obtained from children by suprapubic bladder-punction and by catheter. *J. Pediat.*, 1959, 24, 983 - 991.
- 57) Sanford B.J.P., Hunter B.W., Donaldson P.: Localization and fate of *E. coli* in hematogenous Pyelonephritis., *J. exp. Med.*, 1962, 116, 285 - 297.
- 58) Schmidt B.J. : Correlation of bacteriuria, pyuria and urinarytract-infection, Clinical and experimental aspects. *Protokoll des Paediatric - Kongresses, Wien*, 1971, 101 - 106.
- 59) Shimotsuji T., Miyta H. : Significance of heterogenetic antibody response to the common antigen of *E. coli* in Pyelonephritis. *Protokoll des Paediatric-Kongresses, Wien*, 1971, 131 - 136.
- 60) Strohm W.D., Knothe H., Sietzen W.: Antikörperbestimmung mit einem polyvalentem *E. coli*-Antigen bei Harnwegserkrankungen. *Dtsch. med. Wschr.* 1971, 96, 1827 - 1833.
- 61) Strohm W.D., Knothe H., Sietzen W.: Hämagglutinationstest mit Kanninchenimmunsereen und polyvalenten *E. coli*-Antigenen. *Med. Mikrobiol. Immunol.*, 1972, 157, 251 - 264.
- 62) Walten M.G., Kunin C.M., : Significance of borderline counts in screening programm for bacteriuria. Reprinting from *J. Pediat.*, 1971, 78, 246 - 249.
- 63) Whang H.Y., Neter E. : Study of heterogenetic (Kunin) antibodies in serum of healthy subjects and childrens with enteric and urinary-tract-infection. *J. Pediant.*, 1963, 63, 4129 - 419.
- 64) Thiel G.: Quantitativer Bakteriurie-Test. Ein Einfaches Verfahren zur quantitativen Urinbakteriologie. *Schweiz. Med. Wschr.*, 1965, 95, 660.
- 65) Winberg J.: Diskussionsbeitrag von Winberg. *Losse-Kienitz, Pyelonephritis 1967, Forschungsergebnisse 1966*, Thieme-Verlag, Stuttgart, 129.
- 66) Winberg J., Anderson H.J., Hanson L.A., Lincoln K.: Studies of urinarytract-infections in infancy and childhood: I. Antibody response in different types of urinarytract-infection caused by doliform bacteria. *Brit. med. J.*, 1963, II 524 - 527.
- 67) Winberg J., Bergström T., Hanson L.A.: Fortbildung und Praxis: Neue Gesichtspunkte zur Harnwegsinfektion mit *E. coli*. *Mschr. Kinderheilk.* 1971, 119, 506 - 514.

Herrn Prof. Dr. W. Marget möchte ich
hiermit für die Überlassung des Themas
und für die Unterstützung, die er mir bei
der Ausführung der Arbeit gewährt hat,
meinen Dank aussprechen, ebenso
Herrn Prof. Dr. K. Betke für die freund-
liche Übernahme des Koreferats.

Lebenslauf:

Am 21. Dezember 1947 wurde ich als Sohn des Holzbildhauermeisters Thomas Schedler und seiner Ehefrau Annemarie, geborene Mahl, in Oberammergau, Kreis Garmisch-Partenkirchen, geboren.

Von 1954 - 1958 besuchte ich die Volksschule Bad Kohlgrub und wechselte dann auf das Gymnasium Murnau. Nach sechs Jahren wechselte ich 1964 ans Gymnasium Garmisch-Partenkirchen, wo ich 1967 mit dem Abitur abschloß.

Im gleichen Jahr begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig - Maximilians Universität München. Am 20.6.73 legte ich an dieser Universität mein Staatsexamen ab.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	7
Grundlagen	9
Eigene Versuche	
1) Methode	12
2) Ergebnisse	14
3) Diskussion	22
4) Schlußfolgerung	31
Zusammenfassung	32
Literaturverzeichnis	33
Lebenslauf	38

